

2-1-DS

516521

PCT/EP2003/005710

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference D 1 P 1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/005710	International filing date (day/month/year) 30 May 2003 (30.05.2003)	Priority date (day/month/year) 31 May 2002 (31.05.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 33/574		
Applicant DOLDERER, Jürgen		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 4 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23 December 2003 (23.12.2003)	Date of completion of this report 28 May 2004 (28.05.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/005710

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

☐ the international application as originally filed

☒ the description:  
 pages 1, 4-20, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages 2, 3, 3a, filed with the letter of 03 May 2004 (03.05.2004)

☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages 1-4, filed with the letter of 03 May 2004 (03.05.2004)

☒ the drawings:  
 pages 1/3-3/3, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).  
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).  
☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.  
☐ filed together with the international application in computer readable form.  
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.  
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.  
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.  
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_  
☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_  
☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/005710

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1, 2 (in part)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1, 2 (in part)  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

**SEE SUPPLEMENTAL SHEET**

☒ the claims, or said claims Nos. 1, 2 (in part) are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

1. Claim 2 (in part) relates to, *inter alia*, a method for detecting a colorectal carcinoma in lymph nodes or body fluids. The claims are not, however, supported by the description within the meaning of PCT Article 6, and the method steps for detecting a colorectal carcinoma in lymph nodes and body fluids are not sufficiently disclosed within the meaning of PCT Article 5. In particular, the present application contains nothing that indicates how the detection of the HERG potassium channel in lymph nodes or in body fluids can enable a colorectal carcinoma to be distinguished from leukemia (cf. D1). The examination of the present claim can be carried out only in part.

2. Claims 1 and 2 (in part) relate to all diagnostic agents and methods that detect HERG potassium channels in tissue samples, in particular large intestine samples, which, in healthy people, do not have HERG calcium channels. The claims are not supported by the description within the meaning of PCT Article 6, however, and such a diagnostic agent and method are not sufficiently disclosed within the meaning of PCT Article 5. Namely, it is clear from D1 (table 1) and D2 (figures 2 and 3) that healthy tissue samples, in particular large intestine tissue samples, are not completely free of HERG potassium channels.

The claims also lack the requisite clarity as stipulated in PCT Article 6, since they attempt to define the method in terms of the aim to be

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 05710

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

achieved in each case.

Therefore, only a partial examination of the  
present claims can be carried out.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/05710

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-4	YES
	Claims	1	NO
Inventive step (IS)	Claims	2-4	YES
	Claims	1	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1, 3, 4	YES
	Claims	4, 6	NO

## 2. Citations and explanations

3. This report makes reference to the following documents:

D1: SMITH GARTH A M ET AL: "Functional up-regulation of HERG K<sup>+</sup> channels in neoplastic hematopoietic cells" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol. 277, No. 21, 24 May 2002 (2002-05-24), pages 18528-18534, XP002260223 ISSN: 0021-9258

D2: WO 00 22001 A (SANOFI SYNTHELABO; AVENET PATRICK (FR); RENARD STEPHANE (FR)) 20 April 2000 (2000-04-20).

4. The present application does not meet the requirements of PCT Article 33(1), because the subject matter of claim 1 lacks novelty within the meaning of PCT Article 33(2).

D1 discloses a method and a diagnostic agent characterized in that the presence of at least one HERG potassium channel is detected in body fluid and in human cancer cell lines (table I, page 18532, column 1, first paragraph and page 18532, column 2, lines 11-14). Furthermore, D1 discloses the use of

the anti-arrhythmic agent E-4031 for treating a carcinoma characterized by the presence of an HERG potassium channel (figure 5 and page 18532, column 2, lines 6-11).

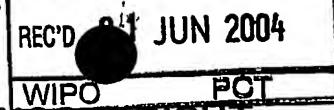
The diagnostic agent disclosed in D1 is also suitable for detecting a colorectal carcinoma and therefore anticipates the novelty of claim 1.

5. In contrast, the combination of features in claims 2 (in part), 3 and 4 is neither known from nor rendered obvious by the available prior art, because the prior art does not disclose that a connection can be established between the increased expression of the HERG potassium channel in a tissue sample of the human large intestine or rectum and a colorectal carcinoma.
6. Claims 2 and 3 relate to subject matter which, in the opinion of the Examining Authority, comes under PCT Rule 67.1. Consequently, no written opinion has been established with respect to industrial applicability (PCT Article 34(4)(a)(i)).

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT



### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>D 1 P 1 WO</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 03/05710</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>30.05.2003</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>31.05.2002</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>G01N33/574</b>		
Anmelder <b>DOLDERER, Jürgen</b>		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - I ☒ Grundlage des Bescheids
  - II ☐ Priorität
  - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
  - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>23.12.2003</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>28.05.2004</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Schwachtgen, J-L</b> Tel. +49 89 2399-8933 



**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1, 4-20 in der ursprünglich eingereichten Fassung  
2, 3, 3a eingegangen am 03.05.2004 mit Schreiben vom 30.04.2003

**Ansprüche, Nr.**

1-4 eingegangen am 03.05.2004 mit Schreiben vom 30.04.2003

**Zeichnungen, Blätter**

1/3-3/3 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung,

☒ Ansprüche Nr. 1, 2 (partiell)

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1, 2 (partiell) sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1, 2 (partiell) sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung                |   |
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche 2-4<br>Nein: Ansprüche 1          |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche 2-4<br>Nein: Ansprüche 1          |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1, 3, 4<br>Nein: Ansprüche: 4, 6 |

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/05710

---

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Der Patentanspruch 2 (partiell) bezieht sich u.a. auf ein Verfahren zum Nachweis eines colorektalen Karzinoms in Lymphknoten oder in Körperflüssigkeiten. Die Ansprüche sind aber nicht durch die Beschreibung im Sinne von Art. 6 PCT gestützt und die Verfahrensschritte zum Nachweis eines colorektalen Karzinoms in Lymphknoten und Körperflüssigkeiten werden nicht im Sinne von Art. 5 PCT ausreichend offenbart. Die vorliegende Anmeldung gibt insbesondere keine Anleitung wie der Nachweis des HERG-Kaliumkanals in Lymphknoten oder in Körperflüssigkeiten es ermöglichen sollte, ein colorektales Karzinoms von einem Blutkrebs zu unterscheiden(cf. D1). Die Prüfung des vorliegenden Anspruchs kann nur partiell durchgeführt werden kann.
  
2. Die Patentansprüche 1 und 2 (partiell) beziehen sich auf alle Diagnostika und Verfahren die HERG Kaliumkanäle in Gewebeproben, insbesondere Dickdarmproben, nachweisen, die beim gesunden Menschen frei von HERG Kaliumkanälen sind. Die Ansprüche sind aber nicht durch die Beschreibung im Sinne von Art. 6 PCT gestützt und ein solches Diagnostikum und Verfahren wird nicht im Sinne von Art. 5 PCT ausreichend offenbart. Es geht nämlich aus Dokument D1 (Table 1) und Dokument D2 (Fig. 2/3) hervor, dass gesunde Gewebeproben, insbesondere Dickdarmgewebeproben, nicht komplett frei von HERG Kaliumkanälen sind.  
Es fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Verfahren über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren.  
Die Prüfung der vorliegenden Ansprüche, kann deshalb nur partiell durchgeführt werden kann.

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

3. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: SMITH GARTH A M ET AL: 'Functional up-regulation of HERG K<sup>+</sup> channels in neoplastic hematopoietic cells' JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 277, Nr. 21, 24. Mai 2002 (2002-05-24), Seiten 18528-18534, XP002260223 ISSN: 0021-9258

D2: WO 00 22001 A (SANOFI SYNTHELABO ;AVENET PATRICK (FR); RENARD STEPHANE (FR)) 20. April 2000 (2000-04-20)

4. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand des Anspruchs 1 im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist.

Dokument **D1** offenbart ein Verfahren und ein Diagnostikum, dadurch gekennzeichnet dass die Anwesenheit mindestens eines HERG-Kaliumkanals in Körperflüssigkeit und in menschlichen Krebs-Zelllinien nachgewiesen wird (Table I, Seite 18532, Kolonne 1, Paragraph 1 und Seite 18532, Kolonne 2, Linie 11-14). Weiterhin offenbart D1 die Verwendung des Antiarrhythmikum E-4031 zur Behandlung eines durch die Anwesenheit eines HERG-Kaliumkanals gekennzeichneten Karzinoms (Fig. 5 und Seite 18532, Kolonne 2, Linie 6-11)

Das in D1 offenbarte Diagnostikum ist auch geeignet zum Nachweis eines colorektalen Karzinoms und nimmt somit die Neuheit des Anspruchs 1 vorweg.

5. Die in den Ansprüchen 2 (partiell), 3 und 4 enthaltene Merkmalskombination ist dagegen aus dem vorliegenden Stand der Technik weder bekannt, noch wird sie durch ihn nahegelegt, da der Stand der Technik nicht offenbart, dass die erhöhte Expression des HERG-Kaliumkanals in einer Gewebeprobe des menschlichen Dickdarms oder Enddarms mit colorektalem Karzinom in Verbindung gebracht werden kann.

6. Die Ansprüche 2 und 3 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

5 40%. Insofern stellen Patienten mit colorektalen Polypen eine Risikogruppe dar. Aus diesem Grund ist die Früherkennung von colorektalen Karzinomen in Adenomen und die zuverlässige Differenzierung zum gutartigen colorektalen Gewebe besonders für die Prognose und den Therapieverlauf von entscheidender Bedeutung.

10

Die Diagnose und Prognose für diese Krebsart wird durch eine Vielzahl von Eigenschaften, die zur Zeit der Erstdiagnose vorhanden sind, beeinflusst. Diese Faktoren beinhalten Alter, Geschlecht, Dauer der Symptome, Zustand der Darmobstruktion, Tumorlokalisation, Notwendigkeit von Bluttransfusion und die  
15 Qualität der chirurgischen Intervention. Bisher haben zwar eine Anzahl von Tumoreigenschaften, wie vaskuläre lymphatische Invasivität, Differenzierungsgrad und präoperative Titer von konventionellen Tumormarkern einen prognostischen Wert gezeigt, jedoch gibt es keine geeigneten Marker für die Detektion von Frühstadien des Karzinoms (Entartung von gutartigen colorektalen Vorstu-  
20 fen (Adenome)) oder für histopathologisch unauffällige Mikrometastasen (minimal residual disease), die der Grund für das Wiederauftreten des Karzinoms, sogar nach kurativer chirurgischer Resektion, sein können. Die bisher verwendeten Tumormarker CEA, CK 19 und CK 20 sind für die derzeitige Prognose richtungsweisend, jedoch unzuverlässig in der Diagnosedifferenzierung.

25

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein zuverlässiges Diagnostikum und ein Nachweisverfahren für ein colorektales Karzinom zur Verfügung zu stellen und weiterhin die Verwendung eines wirksamen Mittels zur Behandlung eines colorektalen Karzinoms zur Verfügung zu stellen.

30

Zur Lösung dieser Aufgabe sieht die Erfindung vor, dass eine Gewebeprobe des menschlichen Dickdarms oder Enddarms auf das Vorhandensein von HERG-Kaliumkanälen untersucht wird.

35 Gegenstand der Erfindung ist deshalb ein Diagnostikum zum Nachweis eines colorektalen Karzinoms, mit dem man die Anwesenheit mindestens eines HERG-Kaliumkanals in einer Gewebeprobe des menschlichen Dickdarms oder

- 5 Enddarms, die beim gesunden Menschen frei von HERG-Kaliumkanälen ist, oder in Körperflüssigkeiten nachweist. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zum Diagnostizieren eines colorektalen Karzinoms, bei dem man in einer Gewebeprobe des menschlichen Dick- oder Enddarms, die beim gesunden Menschen frei von HERG-Kaliumkanälen ist, oder  
10 im Lymphknoten oder in einer Körperflüssigkeit die Anwesenheit mindestens eines HERG-Kaliumkanals nachweist.

Der Nachweis eines HERG-Kaliumkanals mit dem erfindungsgemäßen Diagnostikum ist selbstverständlich nur dann ein sicherer Hinweis auf das Vorliegen eines colorektalen Karzinoms, wenn der Nachweis in einer Gewebeprobe  
15 des menschlichen Dick- oder Enddarms oder in Lymphknoten oder in einer Körperflüssigkeit vorgenommen wird, die beim gesunden Menschen frei von HERG-Kaliumkanälen sind. Das trifft nicht zu für das Herzmuskelgewebe und das Gehirn, in denen beim gesunden Menschen stets HERG-Kaliumkanäle vor-  
20 kommen. Gelingt jedoch der Nachweis eines HERG-Kaliumkanals z.B. in einer Gewebeprobe des Dick- oder Enddarmes, in der bekanntlich normalerweise niemals HERG-Kaliumkanäle vorkommen, dann ist das ein sicherer Nachweis für das Vorliegen eines Karzinoms.

- 25 Der Karzinomnachweis für das Auffinden von HERG-Kaliumkanälen ist auch dann zuverlässig, wenn dieser Nachweis in einer Körperflüssigkeit, wie Blut, Blutplasma, Blutserum, Harn, Schweiß oder Tränenflüssigkeit oder auch im Stuhl gelingt, in denen normalerweise niemals HERG-Kaliumkanäle aufzufinden sind.

30 Ein Beispiel für das erfindungsgemäße Verfahren und Diagnostizieren eines Karzinoms besteht darin, dass man ein colorektales Karzinom diagnostiziert, in dem man in einer Gewebeprobe des menschlichen Dickdarmes mindestens einen HERG-Kaliumkanal nachweist.

- 35 Zur Diagnose wird eine Gewebeprobe des Dick- bzw. Enddarmes im Labor untersucht, wobei der HERG-Kaliumkanal in colorektalen Karzinomzellen expri-



- 5 miert wird, der sowohl durch die hochsensitive RT-PCR-Methode als auch durch die in der Klinik verbreitete Immunhistochemie nachgewiesen werden

5 Patentansprüche:

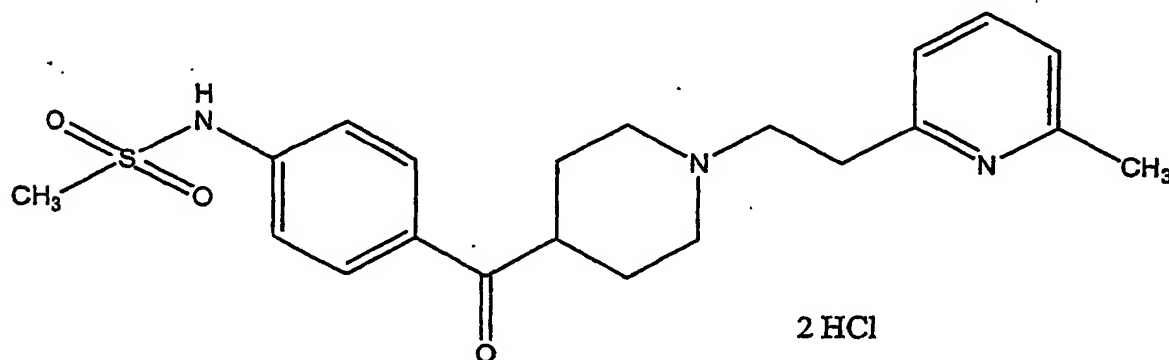
10 1. Diagnostikum zum Nachweis eines colorektalen Karzinoms, **dadurch gekennzeichnet**, dass man damit die Anwesenheit mindestens eines HERG-Kaliumkanals in einer Gewebeprobe des menschlichen Dickdarms oder Enddarms oder in Lymphknoten, die beim gesunden Menschen frei von HERG-Kaliumkanälen sind, oder in Körperflüssigkeiten nachweist.

15

2. Verfahren zum Diagnostizieren eines colorektalen Karzinoms, **dadurch gekennzeichnet**, dass man in eine Gewebeprobe des menschlichen Dickdarms oder Enddarms oder in Lymphknoten oder in Körperflüssigkeiten mindestens einen HERG-Kaliumkanal nachweist.

20

3. Verwendung des Antiarrhythmikums 4-[1-[2-(6-Methyl-2-pyridinyl)ethyl]-4-piperidinyl]carbonyl]methansulfoanilid, 2HCl (E-4031) der Formel I



25

zur Behandlung eines colorektalen Karzinoms.

4. Verwendung des Antiarrhythmikums 4-[1-[2-(6-Methyl-2-pyridinyl)ethyl]-4-piperidinyl]carbonyl]methansulfoanilid, 2HCl (E-4031) der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines colorektalen Karzinoms.

30